

Prosjektoppgave i medisin

GRUPPE B-STREPTOKOKKER I SVANGERSKAPET



Skrevet av: Kine Malene Hagen og Anne-Marthe Urdal Sand

Våren 2009

Kull V-04

Veileder: Babill Stray-Pedersen

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| Abstract..... | 3 |
| Innledning..... | 4 |
| Metode | 6 |
| Teori..... | 7 |
| Bakgrunnsstoff..... | 7 |
| Retningslinjer | 10 |
| Nærmere beskrivelse av rutiner i Norge og hvordan selve prøvetakningen foregår | 14 |
| Vaginal klorhexidinskylling | 16 |
| Resultat | 18 |
| Presentasjon av et utvalg artikler | 18 |
| Diskusjon..... | 31 |
| Avslutning | 36 |
| Referanseliste | 38 |

Abstract

The Group B Streptococcus is still the leading cause of infections in newborns. There is effective treatment available, but no global consensus exists on how to reach those women who will benefit from intrapartum antibiotic prophylaxis. As a result, several countries have developed national guidelines on how to prevent GBS-disease. USA, Canada and many countries in Europe (Spain, Belgium, Italy) have chosen a universal screening strategy. This means screening of every pregnant woman in gestational week 35-37 and antibiotic treatment of those with GBS colonization. This strategy differs from the one used in Norway as well as in the UK, where the approach is to treat pregnant women based on risk factors associated with GBS-disease, without any screening.

In this paper we discuss the different views, without making any conclusions which alternative is best.

In order to look into the different arguments, we review several articles with different screening-strategies.

In our material the main argument for pregnancy screening is the clear observed reduction of morbidity and mortality associated with GBS-disease. However, this approach will lead to excessive use of antibiotics, and the subsequent risk of serious antibiotic anaphylaxis and development of antibiotic resistance.

At present there is lack of good randomized controlled trials where screening- versus risk based strategies are compared. Therefore no valid conclusions can be made from an evidence based view. However, before development and introduction of a vaccine, there may never be one universal strategy that every country will benefit from.

Innledning

I 2006 ble det meldt 24 tilfeller av GBS-infeksjon i Norge, 8 av disse barna døde. Dette tilsvarer en nesten 6 ganger høyere dødelighet enn det som ble registrert i årene 2000-2005(1). Dødsfallene skapte stor oppstandelse hos både obstetrikere og pediater her til lands, og la grunnlaget for en ny debatt rundt utredning og behandling av GBS i svangerskapet.

GBS er per i dag den hyppigste årsaken til alvorlig infeksjon hos nyfødte. Det er fortsatt ingen enighet blant ekspertene om hvordan man best kan forebygge og behandle GBS-sykdom. Det er først og fremst to hovedstrategier det strides om. Skal man screene hele populasjonen med gravide kvinner med tanke på et eventuelt bærerskap, eller satse på en strategi hvor man kun ser på kjente kliniske risikofaktorer hos den gravide?

En rekke studier og ekspertgrupper har forsøkt å konkludere med hvilken strategi som ville være mest effektiv både når det gjelder morbiditet og mortalitet, men også rent kostnadmessig. Ulike nasjoner har ut fra nåværende litteratur utarbeidet egne nasjonale retningslinjer, men man har i dag ikke en felles global konsensus for hva som ville være den beste løsningen.

Inspirerende undervisning omkring dette temaet bidro til valg av vår oppgave. Det ble presentert for oss en sterk pasienthistorie hvor et tilsynelatende friskt barn døde i løpet av få timer. Det store spennet mellom det å være helt frisk i mors liv til å bli dødelig syk kort tid etter fødsel, var noe som vekket engasjement hos oss. Når konsekvensene kan bli så alvorlige for den enkelte, mener vi det er klart at det kreves videre forskning på temaet. Dette er viktig for å kunne verifisere at de retningslinjene vi har i Norge faktisk er de riktige for befolkningen.

I oppgaven vil vi først presentere litt bakgrunnsstoff om tilstanden GBS-sykdom. Videre ønsker vi å presentere de nåværende retningslinjene som foreligger for fire utvalgte land, med en nærmere presentasjon av hvordan vi gjør det her i Norge. Videre har vi valgt å ta med en vurdering om hvorvidt vaginal klorhexidinskylling er et mulig alternativ til antibiotikabehandling.

Vi ønsker også å se nærmere på de ulike lands strategier og hva som finnes av litteratur som kan ha bidratt til utarbeidingen av deres retningslinjer. Vi vil legge frem 6 ulike studier hvor

vi går nærmere inn på studiedesign og deres konklusjoner. Disse artiklene er delvis valgt ut fordi de gir ulike syn på hva som er den beste strategi, og delvis fordi vi i løpet av arbeidet har sett at disse aktuelle studiene går igjen i flere relevante artikler. I vår diskusjon i slutten av oppgaven, har vi valgt å bruke både konklusjoner fra disse 6 studiene, og argumenter og utsagn fra diverse andre artikler om samme tema. Vi har ikke som formål å komme til en konklusjon om hva som er den beste løsningen, men heller forsøke å belyse de ulike argumentene for og imot de forskjellige tiltakene.

Metode

Oppgaven er en litteraturstudie. Bakgrunnsstoffet i oppgaven fant vi ved å søke etter GBS-sykdom på NEL og ved bruk av en lærebok. Litteraturen i resten av oppgaven har vi funnet gjennom å søke i databasene: Medline/Pubmed, Cochrane Library, Google på søkeordene: “pregnancy”, “neonatal disease”, “epidemiology”, “prevention”, “screening”, “group B streptococcal disease”. Vi har systematisk gått gjennom disse artiklene og deres referanselister, og dermed også fått tips til noen nye artikler. Ut fra artiklene vi fant, la vi merke til at det var noen utvalgte studier som ofte gikk igjen i artiklenes referanser. Disse studiene anså vi som spesielt aktuelle, og vi har dermed valgt å presentere de grundigere enn de resterende artiklene vi fant frem til.

Teori

Bakgrunnsstoff

Streptococcus agalactiae, er en grampositiv kokk som man per i dag kjenner til 9 ulike serotyper av(1). Gruppeinndelingen defineres ut fra et celleveggsantigen, gruppe B antigen, som består av polysakkarid. Undergruppene deles så inn ut fra polysakkaridkapselen som omgir GBS. De vanligste serotypene som gir neonatale infeksjoner er Ia, III og V, mens Ib og II forekommer også. De resterende serotypene IV, VI, VII og VIII gir sjelden opphav til klinisk infeksjon(2).

GBS er generelt følsom for benzyl- og fenoksymetylpenicilliner og 1. og 2. generasjons cefalosporiner. Man har sett en økende resistensutvikling mot makrolider, og da spesielt mot erythromycin. Aminoglykosider er det også resistensutvikling mot, men det kan oppnås synergistisk effekt ved kombinasjonsbehandling med penicillinpreparat(3).

Gruppe B streptokokker (GBS) vokser under aerobe og anaerobe betingelser. Den har tarmfloraen som sitt naturlige reservoar, men kolonisering ses også i rektum, vagina og i mindre grad i cervix(1).

Både kvinner og menn er bærere, og nysmitte kan oppstå ved seksuell kontakt med bærer(2).

Risikoen for å bli smittet avhenger av individets grad av eksponering for agenset og dets virulens, samt av den enkeltes immunforsvar mot infeksjonen.

Den gravide kvinnen har oftest ingen symptomer på bærertilstanden, men noen får urinveisinfeksjon (UVI) og dermed også symptomer forenelig med dette(2). Om lag 20-25 % av gravide kvinner er asymptomatiske bærere av GBS i rektum eller vagina, kun 0,5-1 % av koloniserte bærere utvikler tegn til infeksjon.

Andre svangerskapskomplikasjoner forårsaket av mikroben er amnionitt, post partum endometritt og bakteriemi hos den gravide(1).

GBS hos koloniserte gravide kvinner er den vanligste årsaken til livstruende infeksjoner hos nyfødte. Mikroben overføres in utero ved vertikal smitte under fødsel fra mor til barn, eller ved direkte kontakt etter fødsel. Hos kvinner med GBS kolonisering i fødselskanalen, smittes ca 50 % av barna under fødsel hvorav 0,5-1 % av barna blir alvorlig syke. I henhold til

informasjon fra Nasjonalt folkehelseinstitutt, fra juli 2006, vil det i Norge fødes mindre enn 1 barn per 1000 levende fødte med denne infeksjonen(4).

GBS infeksjon hos nyfødte deles inn i tidlig og sen debut, henholdsvis innen første leveuke og 1-12 uker gammelt barn(1).

Smitteveien ved tidlig debut skjer via ascenderende intrauterin infeksjon eller via direkte kontakt under passasjen gjennom fødselskanalen(1).

Omkring 90 % av barna med tidlig innsettende GBS-infeksjon blir syke innen de første 72 timer etter fødsel, og majoriteten innen 24 timer(2).

Barnet kan få akutt innsettende symptomer og tegn på sykdom allerede noen få timer etter fødsel, og tilstanden kan raskt bli livstruende. I tilfeller med langvarig vannavgang kan barnet være alvorlig sykt umiddelbart etter fødsel(2). Mortaliteten hos nyfødte til termin er nå ca 5 %, men risikoen for dødelig utfall er langt høyere ved affiserte premature barn(4).

Ofte er respirasjonsvansker første tegn til infeksjon, blant annet grunnet aspirasjon av infisert fostervann og derav pneumoniutvikling. Andre vage symptomer kan også være tegn på infeksjon, eksempelvis nedsatt allmenntilstand, nedsatt bevegelighet i armer og ben eller økt irritabilitet. Artritt, osteomyelitt, bakteriemi, sepsis eller meningitt er i tillegg til lungebetennelse typiske komplikasjoner ved tidlig innsettende sykdom(1).

Ved sen debut ses et mindre fullminent sykdomsbilde. Feber og irritabilitet er vanlige symptomer. Også ved denne varianten ses meningittutvikling. Årsaken til sen affeksjon er oftest direkte kontakt etter fødsel, hyppigst fra mor (god håndhygiene må tilstreves!) og ellers er nokosomial smitte vanlig(1).

Dominerende serotype ved sent innsettende infeksjon er gruppe III og denne kompliseres eventuelt av meningitt(2).

I tillegg til å være en livstruende tilstand, kan barn som overlever få sekveler i form av synstap, hørselstap, nevrologiske utfall og /eller lærevansker(1). Hele 30-50 % av barna som overlever etter meningitt får vedvarende skader på nervesystemet(2).

Spesielt utsatte for å smitte sitt barn med GBS er gravide som har(1):

- Tidligere født et barn med GBS infeksjon
- Residiverende urinveisinfeksjoner forårsaket av GBS

- Fått påvist bakteriene i urinen ved dyrkning
- Vannavgang tidligere enn 18 timer før fødsel
- Maternell feber eller infeksjonstegn under fødsel
- Fødsel før 37. gestasjonsuke.

Mødre med liten grad av antistoffer, men som har høygradig vaginal kolonisering har økt risiko for å få et sykt barn(5).

Hovedforutsetningen for at barnet skal smittes med GBS under fødselen er at moren er kolonisert. Større risiko er det hvis moren har høy GBS-mengde i fødselskanalen. Flere epidemiologiske undersøkelser tyder på at varigheten av barnets eksposisjon for agenset, som jo kan forlenges ved obstetriske komplikasjoner, også øker risikoen for smitte. Ved sectio utført forut for riaktivitet og vannavgang reduseres risikoen for smitte til det minimale. Det hender imidlertid at smitte skjer via intakte fosterhinner(2).

Premature barn har økt risiko for GBS-sykdom. Det er flere faktorer som kan spille inn her. Jo mer prematurt et barn er, jo mindre motstandsdyktig er det med et lite utviklet immunforsvar. I tillegg til dette kommer det faktum at antistoffer mot GBS overføres til barnet hovedsakelig i siste trimester. Noe som også er viktig når man ser på premature som blir syke, er å finne årsaken til hvorfor de ble født for tidlig. Chorioamnionitt hos moren kan være en slik årsak, og barnet kan således være smittet. Ved denne tilstanden ses feber, takykardi hos både mor og foster, uterin ømhet samt økt antall hvite blodlegemer. Ved maternell feber eller infeksjonstegn under fødsel, kan altså utvikling av chorioamnionitt være den bakenforliggende årsak(2).

Langvarig vannavgang hos en kolonisert kvinne gir økt fare for eksponering av agenset til barnet, da hinnene ikke lenger er en barriere(2).

Høyriskomødrene med risikofaktorer som nevnt over, behandles i Norge med benzylpenicillinnatrium i.v. under forløsningen, og dette gjentas hver 4. time inntil fødsel(1, 5).

En klinisk utfordring er andelen koloniserte gravide uten slike risikofaktorer. Gravide med positiv dyrkning på GBS har 25 ganger høyere risiko for å føde et barn som får tidlig innsettende infeksjon, enn kvinner med negativ dyrkningsprøve. Det er mulig å teste for dette

ved en urinprøve, tatt i svangerskapsuke 35-37. En prøve på et tidligere tidspunkt er ikke tilrådelig da koloniseringen kan være forbigående eller intermitterende, og således kan gi et feil bilde på den aktuelle tilstanden under fødselen. En slik screening i 35-37 gestasjonsuke utføres per i dag ikke i Norge(1).

Retningslinjer

I det følgende har vi satt opp de foreløpige retningslinjene for de 4 landene som vi har sett nærmere på i vår oppgave; Norge, Storbritannia, Canada og USA, hvor Canada og USA skiller seg fra Norge og Storbritannia i deres oppfatning av GBS-screening og behandling under svangerskapet og ved fødsel.

Norge:

Norske retningslinjer i følge NEL(1):

- I Norge anbefales det ikke å teste gravide eller ammende for GBS.
- Det viktigste tiltaket for å forhindre smitte er å behandle kvinner som løper spesiell risiko for å overføre bakterien til den nyfødte.
- Risikofaktorer hos den gravide er:
 - Tidligere sykehistorie med GBS-infeksjon hos nyfødt/spedbarn.
 - Gjentatte urinveisinfeksjoner som skyldes GBS.
 - For tidlig vannavgang.
 - Infeksjonstegn eller feber i forbindelse med fødsel.
- Fødende med en av disse risikofaktorene skal vurderes for antibiotikabehandling under selve fødselen. Det er ikke grunnlag for å behandle kvinner som ikke har noen av disse risikofaktorene.
- Hvis det i forbindelse med svangerskapskontroll påvises GBS i urin, anbefales det at det tydelig markeres på Helsekortet for gravide.
- Medikamentell behandling:
 - Høyrisiko mødre skal behandles intravenøst under forløsningen.

- Benzylpenicillin 1,2 g intravenøst. Behandlingen gjentas hver 4.time inntil fødsel.
- Ved penicillinallergi gis klindamycin eller erytromycin.
- Barneavdelingen bør informeres hvis mor tidligere har fått et GBS-sykt barn.

Storbritannia:

Det er foreløpig ikke anbefalt i Storbritannia å screene alle gravide kvinner. Men de har visse anbefalinger for å hindre GBS hos nyfødte(6):

- Kvinner med økt risiko skal tilbys antibiotika umiddelbart ved fødselsstart eller hinneruptur(dette gjelder kvinner med kjent GBS-bærerstatus, men ingen andre risikofaktorer, og kvinner uten kjent GBS-bærerstatus, men som har en annen risikofaktor).
- Kvinner med spesielt høy risiko skal bli sterkt rådet til å akseptere intravenøs antibiotika umiddelbart ved fødselsstart og ved hinneruptur frem til fødselen er avsluttet. Dette gjelder kvinner som er GBS-bærer med en eller flere andre kliniske risikofaktorer, kvinner med tidligere affisert baby, uavhengig av andre risikofaktorer, og kvinner uten kjent GBS-bærerstatus, men med flere risikofaktorer.
- For kvinner i fødsel, er anbefalte doser med penicillin G 3 g initialt, og deretter 1,5 g med et 4 timers intervall frem til fullført fødsel. For kvinner med penicillinallergi anbefales klindamycin 900 mg intravenøst hver 8.time frem til fødsel.
- Intravenøs antibiotika bør gis i minst 4 timer før forløsning hvor det er mulig.
- Babyer født i situasjoner hvor det er økt risiko, og hvor moren har fått minst 4 timer med intravenøs antibiotika, skal overvåkes nøye av en pediater, og, hvis babyen er helt frisk, skal det ikke gis intravenøs antibiotika.
- Babyer som er født i situasjoner med høyere risiko, og hvor mor ikke har mottatt intravenøs antibiotika i minst 4 timer, skal utredes og initialt settes på antibiotika, til det er helt klart om babyen er infisert eller ikke.

Det er 7 gjenkjennbare risikofaktorer for GBS-infeksjon hos nyfødte:

- Kliniske risikofaktorer hvor hver øker risikoen minst 3 ganger:

- For tidlig fødsel(< 37 uker).
- For tidlig ruptur av membranene(< 37 uker) med eller uten tegn på fødsel.
- Forlenget ruptur av membranene(mer enn 18-24 timer før fødsel) med eller uten andre tegn på fødsel.
- Maternell temperatur over 37,8 under fødsel.
- Øker risikoen for utvikling av GBS-infeksjon hos babyen med 4 ganger:
 - Hvor den gravide kvinnen har fått påvist GBS under svangerskapet.
 - Hvor den gravide kvinnen har GBS i urinen under svangerskapet.
- Øker risikoen for utvikling av GBS-infeksjon hos babyen med 10 ganger:
 - Hvor den gravide kvinnen tidligere har fått en baby som utviklet GBS-infeksjon.

Det er ingen bevis for å støtte en antenatal behandling av en asymptomatisk kvinne kolonisert med GBS.

Foreløpige anbefalinger er at alle kvinner som tidligere har født en baby med GBS-infeksjon, eller for tidlig ruptur av membranene, og alle kvinner som tilfeldigvis har fått påvist GBS i urinen eller vagina under det nåværende svangerskapet, skal tilbys intrapartum kjemoproylakse.

Canada:

Kliniske praktiske retningslinjer utarbeidet av "Society of Obstetricians and Gynecologists" for september 2004(7):

- Tilby screening av alle kvinner for GBS fra 35.-37. uke med kultur tatt med en prøvepensel først i vagina, deretter fra rektalområdet.
- Behandle følgende kvinner intrapartum ved fødsel eller ved hinneruptur med intravenøs antibiotika:
 - Alle kvinner som testet positivt på GBS-dyrkningen ved screeningen gjort i 35.-37. uke.
 - Alle kvinner med en tidligere GBS-infisert baby.
 - Alle kvinner med dokumentert GBS-bakteriuri under svangerskapet.

- Behandle kvinner under 37. uke med intravenøs antibiotika om det ikke har vært en negativ kultur fra vagina/rektum innen de siste 5 uker.
- Behandle kvinner med intrapartum feber med intravenøs antibiotika(chorioamnionitt må behandles, men bredspektret antibiotika anbefales).
- Hvis en kvinne er GBS-positiv ved kultur-screening eller med en bakteriuri-historie eller med ruptur av membranene før fødsel ved termin, skal man behandle med GBS-antibiotika-profylakse og initiere induksjon av fødsel med intravenøs oksytocin.
- Hvis svaret på GBS-kulturen er ukjent, og kvinnen har hatt ruptur av membranene i over 18 timer ved termin, behandles kvinnen med GBS-antibiotika-profylakse.

USA:

Retningslinjer utarbeidet av "Centers for Disease Control and Prevention", 16 august 2002(8):

- Vaginal og rektal GBS-screening ved 35.-37.uke hos ALLE gravide kvinner(hvis ikke kvinnen har hatt GBS-bakteriuri under det nåværende svangerskapet eller en tidligere baby med invasiv GBS-sykdom).
- Intrapartum profylakse indikert:
 - Tidligere baby med invasiv GBS-sykdom.
 - GBS-bakteriuri under nåværende svangerskap.
 - Positiv GBS-screening kultur under nåværende svangerskap(hvis ikke et planlagt keisersnitt, hvor det er fravær av fødsel eller amnionhinneruptur, utføres).
 - Ukjent GBS-status (kultur ikke utført, ufullstendig, eller ukjente resultater) og en av følgende:
 - Fødsel før uke 37.
 - Amnionhinneruptur over 18 timer.
 - Intrapartum temperatur over 38 grader.
- Intrapartum profylakse ikke indikert:
 - Tidligere svangerskap med en positiv kultur ved GBS-screening (om det ikke også er positiv kultur under nåværende svangerskap).

- Planlagt keisersnitt utført i fravær av fødsel eller membranruptur (uavhengig av maternell status ved GBS-screening).
- Negativ vaginal og rektal screeningkultur sent i svangerskapet under nåværende svangerskap, uavhengig av intrapartum risikofaktorer.

Nærmere beskrivelse av rutiner i Norge og hvordan selve prøvetakningen foregår

I Sosial- og helsedirektoratets høringsutkast fra 06/2007 om ”Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende”, er det detaljert beskrevet hvordan vi skal gjøre det her i Norge(9).

For det første skal det ikke tas prøver av gravide kvinner som er friske og symptomfrie. Det skal bare tas prøver av de gravide som enten har fostervannsavgang før uke 37 uten rier, og hos de med rier før uke 34. Ellers anbefaler de også at de kvinnene som har hatt gjentatte UVI får testet urinen sin for GBS, med tanke på asymptomatisk baketriuri(9).

Prøvetakningen:

Prøvetakningen foregår på den måten at man tar prøve fra vagina og så rektum, med samme prøvepensel(9).

I artikkelen ”Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende kvinner” av Hordnes K et al(5), informeres vi litt nærmere om metodene i forbindelse med prøvetakningen.

Det finnes 2 alternative metoder, den ene er basert på dyrkning. Denne er i bruk ved dagens sykehus og er allment tilgjengelig. Problemet med denne metoden er at den tar tid. Det tar minst 2-3 dager før en får svar på prøvene. Dette er et problem når en står midt i oppstarten av en fødsel, og en lurer på om antibiotika er indisert(5).

Den andre metoden er basert på PCR, altså en hurtigpåvisning. Tilgangen til en slik prøvemethode er i dag begrenset, og ikke tilgjengelig ved de fleste sykehus(5).

Det går frem av veilederen, at på bakgrunn av disse fakta må en strategi for profylakse, derfor baseres enten på screening eller på risikofaktorer, da metodene for prøvetakning/prøvesvar per i dag ikke er optimale(5).

Antibiotikaprofylakse og behandling i svangerskapet:

Hvis en finner GBS ved disse prøvene, er det fortsatt ikke behandlingsindikasjon. I første omgang skal det bare registreres på de gravides Helsekort, slik at de kan få profylakse ved fødsel om det da er risikofaktorer til stede(5, 9).

En skal imidlertid behandle de med UVI og asymptomatisk bakteriuri(5, 9).

Dessuten skal en behandle de med fostervannsavgang uten rier før uke 37. Da gis antibiotika intravenøst etter prøvetakning, og frem til eventuelt negativt dyrkningssvar foreligger. Er det positivt behandles de gravide frem til fødselen(5, 9).

Ved vannavgang etter 34 uker så går det frem av høringsutkastet at man bør indusere slik at forløsning skjer innen 1-3 døgn(5, 9).

Antibiotikaprofylakse under fødsel:

Ved fødsel skal det gis intravenøs antibiotika til de kvinner som tidligere har hatt en fødsel hvor barnet hadde alvorlig GBS-sykdom, til kvinner som har hatt positiv urin for GBS, og til de kvinner som har hatt positiv prøve fra vagina eller rektum og har en av risikofaktorene. Som risikofaktorer nevnes fødsel før uke 37 og fostervannsavgang over 18 timer(5, 9).

Antibiotikabehandling under fødsel:

Har man feber eller andre tegn på intrauterin infeksjon, er det i følge høringsutkastet pålagt med øyeblikkelig behandling med intravenøs antibiotika. Her bør det også vurderes å få ut barnet så fort som mulig(5, 9).

Antibiotikavalg:

Ved profylakse er det benzylpenicillin som er førstevalget. Dette gis i 1,2 gram i.v hver 4.time. Er det allergi mot penicillin gis det klindamycin eller erytromycin. Eventuelt vancomycin ved resistens mot de to sistnevnte. Ved feber eller andre tegn på infeksjon intrauterint, kan en ha gramnegative mikrober i bakhodet, og da gis i tillegg gentamycin(5, 9).

Vaginal klorhexidinskylling

Det er stadig debatt om hvorvidt behandling med intrapartum antiobiotika for å hindre GBS-sykdom hos nyfødte fører til et uakseptabelt høyt antibiotikaforbruk. Som et alternativ til dette har man forsøkt å vurdere om vaginal skylling med klorhexidin kan redusere forekomsten av denne neonatale infeksjonen. Dette er et billig alternativ, er lett å administrere og har få bivirkninger.

Kunnskapssenteret har i 2006 skrevet notatet ”Forebygging av infeksjon med gruppe B-streptokokker i nyfødtperioden”. De har undersøkt nytteeffekten av vaginal klorhexidin under fødsel for å redusere GBS-smitte. Til dette formålet har de sett på 2 systematiske oversikter(10).

Den ene studien som ble omtalt i notatet ble utført av Stade et al i 2004, ”Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection”(11). De så på 5 ulike randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet vaginal klorhexidin med placebo eller ingen behandling. Det var ikke optimale forhold når det gjaldt studiedesign på disse studiene.

Goldenberg et al publiserte i 2006 den systematiske oversikten ” Use of vaginally administered chlorhexidine during labour to improve pregnancy outcome”(12). Her benyttet de studier fra utviklingsland og vestlige land for å vurdere effekten av vaginal klorhexidin eller klorhexidinbehandling av nyfødte. Oversikten tilfredsstiller ikke kravene til en systematisk oversikt.

Kunnskapssenteret konkluderer ut fra dette med at bruk av vaginal klorhexidinskylling under fødsel kan redusere kolonisering av nyfødte. Man har imidlertid ikke viten om det gir en effektiv forebygging av neonatal sepsis og død.

Hvorvidt vaginal klorhexidinskylling er et akseptabelt alternativ til antibiotikabehandling vet vi ikke ut fra kunnskapssenterets notat. Dette fordi man ikke har randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner effekten av vaginal klorhexidin opp mot intrapartum antibiotikaprofylakse. Det var gjennomgående få studier som hadde akseptable studiedesign, og deres konklusjoner kan dermed ikke legges til grunn som svar på vårt spørsmål.

Resultat

Presentasjon av et utvalg artikler

Studie 1:

I Sosial- og helsedirektoratets høringsutkast av 06/2007 om "Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende"(9) konkluderer de med at USAs strategivalg i hovedsak er basert på Schrag et al, "A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates"(13).

Dette er en artikkel publisert i blant annet The New England Journal of Medicine 25.07.2002(13). Artikkelen tar utgangspunkt i en multistatlig, retrospektiv kohortstudie utført i en populasjon på over 600 000 nyfødte. Studien evaluerer effektiviteten av screeningmetoden versus den risikobaserte metoden i forebygging av GBS-sykdom hos spedbarn under 7 dager gamle.

Målpopulasjonen besto av spedbarn født i perioden 1998 og 1999 i 8 geografiske områder med høy forekomst dokumentert ved helseregisterovervåkning. I et utvalg av 5144 fødsler fra disse områdene, inkluderte man alle fødsler hvor barn ble født med GBS-sykdom. Dette var i alt 312 barn. Disse utgjorde totalt en insidens på 0,5 tilfeller per 1000 levendefødte.

Mødrene ble fordelt i de 2 ulike gruppene ved bruk av følgende kriterier: Mødre med dokumentasjon på GBS-kultur i løpet av svangerskapet eller minst 2 dager før fødsel ble plassert i screening-gruppen. Disse utgjorde 52 % av alle mødrene. Screening ble utført i gestasjonsuke 35-37, og bærere ble tilbudt intrapartum antibiotikaprofylakse. Kvinner uten dokumentasjon på GBS-test ble inkludert i den risikobaserte gruppen.

98 % av sykehusene i disse utvalgte områdene var inkludert i studien. Det ble igangsatt en standardisert registrering av følgende variabler:

- Demografiske karakteristikk av mor
- Kvalitet på svangerskapsomsorg
- Tilstedeværelse/fravær av screening for gruppe B-streptokokker

- Kliniske risikofaktorer (fødsel før uke 37, over 18 timer mellom vannavgang og fødsel, temperatur over 38 grader under fødsel, GBS-bakteriuri, tidligere barn med GBS-sykdom)
- Intrapartum antibiotikabruk
- I tillegg var det innhentet data på mors rase og etniske bakgrunn, samt barnets gestasjonsalder ved fødsel fra de ulike områders fødselsregistre.

Analytikerne av disse variablene var blindet for spedbarnets sykdomsstatus.

| TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE WOMEN IN THE SCREENED AND RISK-BASED GROUPS.* | | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|------------|
| CHARACTERISTIC | SCREENED GROUP (N = 2628) | RISK-BASED GROUP (N = 2515) | P VALUE |
| | percent | | |
| Race | | | 0.27 |
| Black | 22.5 | 22.2 | |
| White | 71.6 | 69.0 | |
| Other | 5.9 | 8.8 | |
| Ethnic group | | | <0.001 |
| Non-Hispanic | 91.3 | 87.5 | |
| Hispanic | 8.7 | 12.5 | |
| Age | | | 0.39 |
| <20 yr | 7.6 | 8.4 | |
| ≥20 yr | 92.4 | 91.6 | |
| Prenatal care | | | |
| ≥1 prenatal visit | 99.4 | 97.1 | <0.001 |
| Prenatal record in chart† | 97.6 | 92.7 | <0.001 |
| Adequacy of prenatal care†† | | | <0.001 |
| Inadequate | 11.2 | 19.4 | |
| Intermediate | 28.7 | 33.9 | |
| Adequate | 60.1 | 46.7 | |
| Medicaid payment of labor and delivery costs | 24.7 | 25.5 | 0.52 |
| Preterm delivery | 7.1 | 14.0 | <0.001 |
| Membrane rupture ≥18 hr before delivery | 8.0 | 8.3 | 0.77 |
| Intrapartum fever (temperature, ≥38°C) | 4.1 | 3.3 | 0.21 |
| Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy§ | 3.4 | 1.9 | 0.003 |
| Previous infant with group B streptococcal disease | 0.5 | 0.2 | 0.01 |

*Reported values throughout take into account sample weights and the stratified survey design (see the Methods section).

†Percentages are of those women who received prenatal care.

††Data are based on the Kessner Index,¹² which categorizes prenatal care into inadequate, intermediate, and adequate on the basis of the timing of the initiation of prenatal care, the infant's gestational age at delivery, and number of prenatal visits.

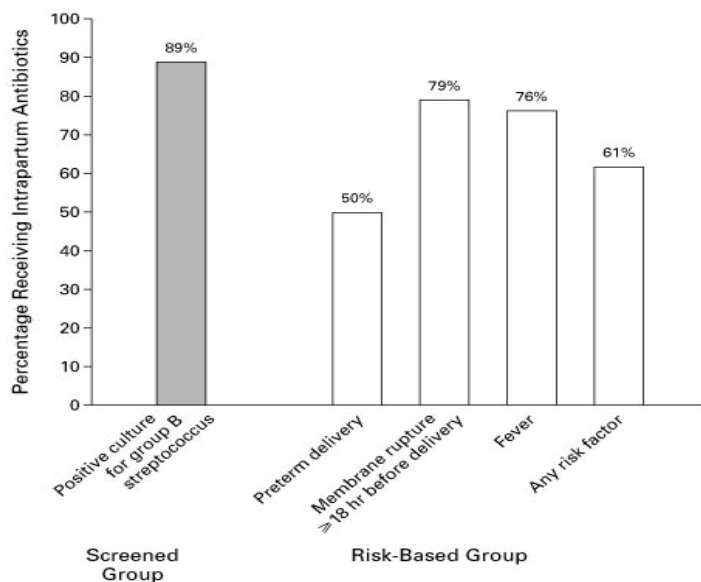
§Data are for the prevalence of documented group B streptococcal bacteriuria in the group as a whole; the denominator is not limited to women with documented urine tests.

Tabell 1: Karakteristika av kvinnene i screenet og risikobasert gruppe(13)

Artikkelen konkluderer med at screeningstrategien er over 50 % mer effektiv enn den risikobaserte tilnærmingen med tanke på å forhindre GBS-sykdom i de 7 første levedagene etter fødsel.

Det er to hovedfaktorer som utgjør den beskyttende effekten ved screening. Den første går ut på at man klarer å identifisere de som er koloniserte, men som ikke samtidig har risikofaktorer. Av de 312 barna i studien med GBS-sykdom, var hele 62 % av mødrene uten kliniske risikofaktorer. Ved å screene mødrene fikk man dermed en høyere dekning av andelen kvinner med risiko, enn det man klarte å oppnå ved den risikobaserte tilnærmingen.

Den andre faktoren er at de koloniserte kvinnene man fanget opp ved screening i større grad fikk tilbud om profylaktisk antibiotikabehandling, enn de med kliniske risikofaktorer i den risikobaserte gruppen. 89 % fikk intrapartum antibiotikabehandling i den screeningbaserte gruppen, mot 61 % i den risikobaserte gruppen. Grunnen til at sistnevnte gruppe ikke fikk behandling kunne ikke forklares med tidsrommet mellom fremtreden av første risikofaktor og fødsel. Det mediane tidsrommet mellom administrering av antibiotika og fødsel var likt mellom de to gruppene.



Figur 1: Andelen kvinner som mottar antibiotikaprofylakse i henholdsvis screening-gruppen og den risikobaserte gruppen(13).

Forfatterne av artikkelen konkluderte ut fra resultatene i studien at det bør vurderes å innføre universell screening av mødre for mulig GBS kolonisering.

Studie 2:

USA reviderte i 2002 sine retningslinjer for forebygging av GBS-sykdom hos nyfødte. Som respons på dette, startet Swedish Board of Health and Welfare et prosjekt med det formålet å optimalisere den svenske strategien(14). En del av resultatet ble en artikkel av Håkansson S et al, "Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001".

Det ble satt i gang en kohortstudie som gikk over tidsrommet 1997-2001. For å estimere kostnadseffektiviteten og langtidsrisikoen for de ulike strategiene, ble det ansett som helt essensielt å finne ut hvor mange som totalt sett vil rammes av GBS. Med dette som overordnet formål valgte man å følge en populasjon på over 400 000 levendefødte for å se nærmere på sykdom, død og maternelle risikofaktorer i forbindelse med GBS-infeksjon. Av disse 400 000 var det 640 nyfødte som ble diagnostisert med GBS-sykdom, og som dermed ble inkludert i studien. GBS-sykdom ble delt opp i verifisert sepsis, pneumoni og klinisk sepsis.

| | P36.0 Verified sepsis | | P36.0 Clinical sepsis | | P23.3* Pneumonia | |
|-----------|---|-------------------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------------|
| | Neonatal deaths/number of live born | Percent deaths (95% CI) | Neonatal deaths/number of live born | Percent deaths (95% CI) | Neonatal deaths/number of live born | Percent deaths (95% CI) |
| Total | 13/174 | 7.4 (4.0–12.0) | 1/145 | 0.7 (0–2.6) | 4/180 | 2.2 (0.6–4.9) |
| ≥37 weeks | 2/116** | 1.7 (0.2–4.8) | 0/115 | 0 (0–2.5) | 1/149 | 0.7 (0–2.5) |
| <37 weeks | 11/58 | 19.0 (9.5–31.7) | 1/30 | 3.3 (0–12.3) | 3/31 | 9.7 (2.0–23.3) |

*P36.0 excluded.

**Mortality in cases with verified sepsis, term versus preterm infants $P < 0.001$, Fisher exact test.

Tabell 2: Insidens av GBS-morbiditet og mortalitet i terminfødte og premature spedbarn(14)

Det ble brukt data fra nasjonale registre og medisinske journaler for å studere mødrene med tanke på risikofaktorer, og selve hendelsesforløpet med de respektive barna.

Resultatene fra studien viser 319 tilfeller av early-onset GBS-sepsis. Basert på dette får man følgende tall:

| | Morbiditet (insidens per 1000) | Mortalitet |
|--------------------------|--------------------------------|------------|
| Verifisert sepsis | 0,40 | 7,5 % |
| Klinisk sepsis | 0,33 | 0,7 % |
| Pneumoni | 0,41 | 2,2 % |

Tabell 3: Forekomst av mortalitet og morbiditet i de tre ulike former for GBS-sykdom som presentert i studien

De maternelle risikofaktorene hos mødrene til disse barna fordelte seg slik:

| Risikofaktor | Prosentandel |
|--|--------------|
| Hinne(Membran)ruptur over eller lik 18 timer | 44 % |
| Prematuritet | 26 % |
| Temperatur over 38 grader under fødsel | 22 % |

Tabell 4: Fordeling av maternelle risikofaktorer

Studien konkluderer, som nevnt, med at insidensen av verifisert GBS-sepsis var 0,4 per 1000 levendefødte. Den totale byrden ved GBS-morbiditet anses likevel å være 3 ganger høyere. Denne forskjellen kan blant annet forklares med at GBS-morbiditet ikke bare inkluderer verifisert sepsis, men også forløp som pneumoni og klinisk sepsis(uten positiv blodkultur).

Studien konkluderte med at det er gode holdepunkter for at en risikobasert strategi kan forhindre dødsfall. En positiv effekt av en slik tilnærming, vil også være et langt mindre antibiotikaforbruk enn ved en screeningbasert strategi(5).

I Danmark har det blitt utført en mer konsekvent risikobasert strategi, hvor de har klart å redusere en allerede lav insidens av invasiv sykdom ytterligere. I Sverige fant man med denne studien også en lav insidens av verifisert GBS-sykdom. Det kan tyde på at en liknende tilnærming i Sverige også ville være effektiv. Kun 14 % av mødrene i denne studien som hadde minst en risikofaktor, ble tilbudt behandling med antibiotika. Dette tilsier at det per i dag ligger et unyttet potensiale for en mer målrettet antibiotikabruk til de som virkelig trenger det.

I den retrospektive studien fra USA utført av Shrag et al, konkluderte man med at en screeningbasert tilnærming burde vurderes. Her fant man at kun 38 % av kvinnene hadde en eller flere risikofaktorer(13). Til sammenlikning var det i denne svenske studien hele 59 % som hadde en eller flere av disse risikofaktorene. I denne populasjonen hvor man har en høyere frekvens av kvinner med kliniske risikofaktorer, vil man kunne tenke seg at den relative effekten av en risikobasert tilnærming vil være større.

Studie 3:

Det er ikke mange systematiske oversikter om dette temaet foreløpig, men Canadian Task Force On Preventive Health Care utarbeidet en i 2001. Oversikten "Prevention of early-onset group B streptococcal(GBS) infection in the newborn: systematic review and recommendations" ble skrevet av Shah V et al (15). Dette er en systematisk oversikt som omhandler effektiviteten av intrapartum kjemoprofylakse til gravide kvinner for å hindre GBS-infeksjon hos nyfødte, og prøvd å identifisere den beste forebyggende strategien. De har evaluert 3 forebyggende strategier:

- Universell screening av gravide kvinner og selektiv intrapartum kjemoprofylakse til koloniserte kvinner med risikofaktorer.
- Universell screening av gravide kvinner for GBS-kolonisering og intrapartum kjemoprofylakse til alle koloniserte kvinner.
- Intrapartum kjemoprofylakse basert kun på risikofaktorer.

Risikofaktorer inkluderer fødsel < 37 uker, feber hos mor under fødsel >38 grader, GBS-bakteriuri i svangerskapet, fostervannsavgang > 18 timer og tidligere fødsel med GBS-sykdom.

De har søkt etter randomiserte kontrollerte studier og kohortestudier i Medline, Embase og Cochrane, som evaluerer dette temaet. Alle kilder i disse studiene og artiklene ble gjennomgått.

Nytten av intrapartum kjemoprofylakse basert på de tre alternativene, ble evaluert i forhold til reduksjonen i neonatal kolonisering og GBS-sykdom hos de neonatale.

Etter evaluering og studering av sitt materiale kommer de frem til følgende anbefalinger: Ved å bruke førstnevnte strategi, er det gode nok bevis for at dette reduserer insidensen av kolonisering og early onset-infeksjon hos de neonatale. Det virker som dette er den mest effektive strategien. Strategi 2 vil også redusere insidensen og forhindre infeksjon, men her blir en mye større andel kvinner behandlet med antibiotika. Til sist er det ikke tilstrekkelig evidens i dette materialet til å vurdere effektiviteten av det siste alternativet, nemlig å gi intrapartum kjemoprofylakse basert på risikofaktorer alene. Det er ikke gjort noen prospektive studier som vurderer denne strategien på tidspunktet artikkelen ble skrevet.

Denne systematiske oversikten kan dermed ikke brukes til å gi noen holdepunkter for hvilken av de to hovedstrategiene som er best, da de ikke har materiale til sammenligning for den risikobaserte. Allikevel gir den et godt inntrykk av hvordan en eventuell screeningbasert strategi bør utformes dersom dette skulle bli aktuelt i Norge en dag.

Studie 4:

Den neste studien vi velger å legge frem er en retrospektiv studie fra Canada av Konrad G et al, "Epidemiology of early-onset neonatal group B streptococcal infection. Implications for screening"(16). Formålet med denne studien var å bestemme grad av forskjeller i sykdom/dødsfall og bruk av antibiotika på grunnlag av to strategier, den ene basert bare på screening, den andre basert på både screening og risikofaktorer. Studien tar utgangspunkt i Winnipeg, i perioden 2001 til 2003. Materialet som ble brukt er hentet fra journaler ved 3 ulike sykehus i dette området. Man har studert et randomisert utvalg av disse journalene, totalt 330 av 19 517.

Dataene som ble samlet inn fra disse journalene omhandlet hvorvidt screening ble utført, og eventuelle resultater av disse, tilstedeværelse av kliniske risikofaktorer, og om det ble behandlet med antibiotika.

I tillegg ble det også aktivt søkt opp informasjon fra barnejournalene til GBS-affiserte barn. Her ble det lagt vekt på om mor hadde risikofaktorer, om det hadde blitt utført screening og eventuelt resultat og behandling av denne, samt utfall av GBS-sykdommen.

83 % av de 330 kvinnene ble screenet. Av de som var GBS-koloniserte, var det 30 % som hadde kliniske risikofaktorer. Det var 86 % av de med tillegg av risikofaktorer som fikk antibiotikabehandling, og 84 % av de uten risikofaktorer som fikk behandling. Det var 19 % av det totale utvalget på 330 stk som hadde kliniske risikofaktorer uavhengig av GBS-status.

| AUDIT VARIABLES | N (%) |
|--|---------------|
| Universal prenatal GBS screening | 274 (83.0) |
| GBS culture results available | 272 (82.4) |
| Positive GBS culture results among screened women | 71 (26.1) |
| Positive GBS carriers (n = 71) with no other clinical risk factor for neonatal GBS transmission* | 50 (70.4) |
| Positive GBS carriers (n = 71) with at least 1 other clinical risk factor for neonatal GBS transmission* | 21 (29.6) |
| Positive GBS carriers with no other risk factors (n = 50) receiving prophylactic Antibiotics | 42 (84.0) |
| Positive GBS carriers with at least 1 other risk factor (n = 21) receiving prophylactic Antibiotics | 18 (85.7) |
| Women with clinical risk factors for neonatal GBS* (n = 330) | 63 (19.1) |
| Total number of women treated with intrapartum antibiotics (n = 330) | 102 (30.9) |

GBS—group B streptococcus.

* Clinical risk factors defined as a urine culture positive for GBS at any time during the pregnancy, previous infant with GBS infection, intrapartum fever (temperature, 38°C or higher), preterm labour at less than 37 weeks, or prolonged rupture of membranes more than 18 hours.

Tabell 5: Resultatene fra journalene til de 330 barna i studien(16)

Forfatterne av denne artikkelen poengterer i sin diskusjon at det er et stort antall (omtrent 70 %) av GBS-bærere som ikke har kliniske risikofaktorer. Hvis man velger en screeningbasert metode, vil man unødvendig behandle en stor andel kvinner. Hvis man velger en risikobasert tilnærming vil det være en risiko for at man overser utsatte kvinner.

Videre i artikkelen stilles det spørsmål om behandling med profylaktisk antibiotika påvirker utfallet av GBS-sykdom hos kvinner uten risikofaktorer.

For å svare på dette spørsmålet tok forfatterne av studien i bruk materiale fra alle 19 517 fødslene i denne tidsperioden. 70 % av kvinnene i dette materialet som fikk påvist bærerskap med GBS, var klinisk asymptomatiske, og 16 % av disse kvinnene fikk ingen antibiotikabehandling. Det ble utregnet en GBS overføringsrate på 1,74 tilfeller per 1000 levendefødte hos GBS-positive kvinner uten andre kliniske risikofaktorer. Dette til tross for manglende antibiotikabehandling.

Hvis man tar utgangspunkt i en populasjon på 100 000 vil man få 26,1 % bærere. Av disse ville 70,4 % være asymptomatiske. Dette utgjør en gruppe på 18 374 personer. Ved en overføringsrate på 1,74 per 1000 fødte ville 32 barn uten profylaktisk antibiotikabehandling utvikle sykdom. Det har blitt vist at antibiotika har en beskyttende effekt på omtrent 88,6 % mot GBS-sykdom. Det vil da si at 29 barn ville ha nytte av en antibiotikabehandling. Men hvis man da ser på det totale antallet kvinner som må ha universell screening for å hindre ett enkelt tilfelle av GBS sykdom, ser man at dette er hele 3449 kvinner.

Hvis man ser på den totale populasjonen på 100 000, må hele 3449 kvinner universelt screenes for å forhindre det ene tilfellet av GBS-sykdom som ville bli oversett ved en risikobasert tilnærming.

Forfatterne av studien henviser til at mye litteratur estimerer en reduksjon av antall smittede ved en screeningbasert tilnærming. De konkluderer imidlertid med at det i liknende områder som Winnipeg vil være en lav overføringsrate blant de ubehandlede GBS-bærerne, i tillegg til at dødeligheten ved GBS sykdom er lav. Ut fra dette konkluderer denne studien med at nytten ved en eventuell screening ikke vil overgå ulempene ved å antibiotikabehandle alle GBS-bærerne.

Studie 5:

Videre har vi sett nærmere på en retrospektiv studie gjort i USA av Puopolo et al, "Early-onset Group B streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening"(17). De skulle undersøke hvorfor det fortsatt er tilfeller av GBS-sykdom til tross for universell GBS-screening med påfølgende intrapartum antibiotikaproylaks. Alle data på dette er hentet fra

Brigham and Women's Hospital i Boston hvor man studerte alle tilfeller med GBS-sykdom i perioden 1997-2003.

I tillegg til dette er det registrert data fra perioden 1990-1992 og 1993-1996, hvor det i den siste perioden ble tatt i bruk risikobasert intrapartum antibiotikaprofylakse. Før 1993 var det et manglende strukturert regime for hvordan man skulle håndtere slike tilfeller.

Av et materiale på 67 260 nyfødte, fant man 25 tilfeller av GBS-sykdom. 17 av disse var født til termin, og 82 % av disse var GBS-negative ved screening. Over halvparten av mødrene til disse barna hadde intrapartum risikofaktorer, men fikk ikke antibiotika før fødsel. 25 % av mødrene til de 8 premature barna testet negativt. Kun 1 av de 25 kvinnene mottok adekvat intrapartum antibiotikaprofylakse, men her var bakteriene resistente mot typen antibiotika som ble gitt.

Resultatene viste også en oppsiktsvekkende insidens for GBS-sykdom:

| Periode | Insidens per 1000 |
|-----------|------------------------------------|
| 1990-1992 | 2,2 |
| 1993-1996 | 1,1 |
| 1997-2003 | Ingen videre signifikant reduksjon |

Tabell 6: Insidens av GBS-sykdom fra 1990-2003

Med denne tabellen ser vi at det var en reduksjon av tilfeller med GBS-sykdom etter innføring av risikobasert tilnærming, altså antibiotikabehandling til de med kliniske risikofaktorer. Derimot var det ingen videre reduksjon i insidensen etter man innførte en screeningsbasert strategi. Dette forklarer forfatterne i artikkelen med antallet premature fødsler man ikke har rukket å screene, fordi dette fortrinnsvis utføres i uke 35-37.

Man ønsket med studien å få svar på hvorvidt faktorer som nøyaktigheten på prøvetakingen, prosedyrefeil eller mikrobiologiske faktorer bidrar til at man fortsatt ser tilfeller med GBS-sykdom til tross for screening med påfølgende antibiotikabehandling.

Studien konkluderer med at prosedyrefeil i liten grad bidro til tilfellene man så. Feil ved administrering av antibiotika til de som trengte det, bidro heller ikke til dette. De klarte også å identifisere de fleste av barna som hadde risikofaktorer for å utvikle sepsis. Det var i denne studien kun ett tilfelle hvor det ble påvist antibiotikaresistens.

Den mest påfallende årsaken til fortsatt syke barn til tross for screening, var at hovedandelen av disse hadde mødre med negativt testresultat. En årsak til dette kan være at et negativt resultat ga en falsk trygghet hos obstetrikere, slik at de ikke vektla eventuelle risikofaktorer som måtte oppstå.

Til tross for at man har et screeningprogram for mødre, vektlegger forfatterne at det er vel så viktig å identifisere risikofaktorer og da også behandle disse uavhengig av et eventuelt negativt GBS-resultat.

Studie 6:

I en studie fra England av Colbourn T. et al, "Preventive strategies for group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost effectiveness and value of information analysis"(18), var formålet å avgjøre hva som ville være den mest kostnadseffektive nasjonale strategien. De gjennomgikk materiale fra 32 forskjellige systematiske oversikter, og kom frem til at den nåværende risikobaserte strategien ikke er den mest kostnadseffektive.

Fellesnevneren for de mest kostnadseffektive alternativene er etter deres vurdering å behandle alle premature barn, og også de terminfødte som er i risikogruppen, uten å teste disse barna. Det å teste de gravide kvinnene med høy risiko for GBS-kolonisering mener de ikke er kostnadseffektivt. Disse bør behandles til tross for negative testresultater for å redusere risiko for infeksjon forårsaket av annet agens enn GBS. Studien konkluderte med at den beste løsningen ville være en kombinasjon av screening av kvinner uten kliniske risikofaktorer, og tilby antibiotika uten screening av kvinner med kliniske risikofaktorer.

Det utelukkes ikke at det i fremtiden kan gi mest helseøkonomisk gevinst å vaksinere gravide kvinner i tillegg til å behandle alle premature barn, og barn født til termin med høy risiko. Kvinner uten kliniske risikofaktorer skal heller ikke screenes i denne strategien. Det er under utprøving i dag en GBS-vaksine, som i likhet med tetanusvaksinen, består av polysakkarid

som er helt ufarlig for gravide kvinner. Det er mulig at dette blir fremtidens løsning på GBS-problemet.

Diskusjon

Hvilke argumenter kan vi oppsummere med i diskusjonen om hvilken strategi som totalt sett er den beste for alle parter?

Flere studier konkluderer med at en screening av hele populasjonen med gravide kvinner, vil redusere insidensen av GBS-sykdom hos nyfødte(13, 15). Men det er uenighet om hvorvidt en screeningstrategi er å foretrekke fremfor en risikobasert strategi.

Fra 1996 fulgte man i USA retningslinjer utarbeidet av American College Of Obstetricians And Gynecologists, American Academy of Pediatrics og Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Disse retningslinjene likestilte den screeningbaserte og risikobaserte strategien, og det var opp til den behandlende lege (og pasient) hvilken metode de ville ta i bruk.

I studien av Shrag et al konkluderte man med at det burde bli vurdert å innføre universell screening av mødre for mulig GBS-kolonisering. De mente at de tidligere retningslinjene fra 1996 som likestilte de to strategiene burde bli revurdert(13). Det var nettopp Shrag sin studie som ble lagt til grunn når USA i 2002 valgte å danne nye retningslinjer(5). Disse retningslinjene innebar screening i uke 35-37 av alle gravide kvinner, og intrapartum antibiotikabehandling av alle koloniserte kvinner.

I henhold til Shrag et al (13) er en screeningstrategi over 50 % mer effektiv. Noen argumenter for å gjennomføre en screening av populasjonen er at man da klarer å fange opp langt flere av kvinnene som er koloniserte, men som ikke har kliniske risikofaktorer. Hvis man velger en strategi hvor alle med positive testresultater skal få tilbud om intrapartum antibiotika, vil langt flere kvinner med risiko for GBS-sykt barn motta behandling.(13)

I den Canadiske studien av Shah V. et al konkluderes det også med at en screening av populasjonen vil være nyttig for å redusere forekomsten av GBS-sykdom. Forfatterne mener imidlertid at en strategi med behandling av alle kvinner som tester positivt for agenset, vil føre til et uakseptabelt stort forbruk av antibiotika. De støtter en strategi hvor man kombinerer screening av alle gravide kvinner, men hvor tilbud om antibiotikaprofylakse forbeholdes de med risikofaktorer. De fant ikke evidens i sitt materiale for å vurdere om det ville være tilstrekkelig effektivt å gi intrapartum antibiotika basert på risikofaktorer alene(15).

26,7 % av gravide kvinner i USA får nå antibiotika ved de amerikanske retningslinjer. Dette har ført til en reduksjon i GBS-insidensen på 86 % (19). I følge studier gjort av Canadian Task Force On Preventive Health Care, konkluderer de med at den mest effektive strategien ville være å screene alle, men bare behandle de som i tillegg til positiv kultur også har kliniske risikofaktorer. Ut fra denne tilnærmingen, er det blitt estimert at kun 3,4 % av gravide kvinner ville blitt tilbudt IAP. Herav en reduksjon av GBS-insidens på 51 % (19). En reduksjon av insidens på 51 % er relativt bra, med tanke på at en bare behandler 3,4 % av kvinnene, i motsetning til hele 26,7 % ved den amerikanske strategien. Dette er et viktig poeng, når en ser på mulige risikoer ved en antibiotikabehandling.

En av risikoene ved en antibiotikabehandling er sjansene for å utvikle alvorlig anafylaksi(9, 14, 16, 22), den er på 1 av 10 000. Sjansene for dødelig anafylaksi er på hele 1 av 100 000. Hvis en da tenker seg at 30 % av gravide kvinner i UK skulle behandles med antibiotika, ville dette føre til 2 dødsfall per år(19).

Dessuten er det et kjent faktum at hyppig bruk av bredspektret antibiotika innebærer en risiko for utvikling av resistens(10, 19, 20, 21). Resistensutvikling skal man også ha i bakhodet ved bruk av penicillin(19). I tillegg er det en sjanse for utvikling av andre potensielt patogene agens. Disse agensene kan det være vanskeligere å behandle enn det GBS er (2).

De nyfødtes tarmflora kan muligens påvirkes ved eksposisjon med antibiotika i den neonatale periode. Det kan tenkes å virke inn på utvikling av immunforsvar og eventuelt senere allergier(19).

Dessuten vil en intrapartum antibiotikaprofylakse gi en medikalisering av selve fødselen, både i forhold til bruk intravenøse injeksjoner og større overvåkningsbehov(10).

Som følge av USAs revidering av retningslinjer i 2002, startet Swedish Board Of Health and Welfare et prosjekt som skulle bidra til å revurdere de svenske retningslinjene. De kom fremt til at det finnes gode holdepunkter for at en risikobasert strategi kunne forhindre dødsfall(14). Dessuten ville en slik strategi føre til et langt mindre antibiotikaforbruk enn ved screening(5). Den svenske studien sammenlikner tall i sitt materiale med en studie utført i Danmark. Dette er land som har tilnærmet lik insidens for GBS-sykdom som Norge. Her kom man frem til at en risikobasert strategi kan redusere antall smittede nyfødte. Ved å utføre en mer konsekvent

forebygging av GBS-sykdom basert på kliniske risikofaktorer, kan man redusere en allerede lav insidens av invasiv sykdom ytterligere.

Per dags dato har Sverige valgt å ikke innføre allmenn screening for GBS. Deres retningslinjer er omtrent de samme som i Norge, med en risikobasert tilnærming(2).

I den retrospektive studien fra USA utført av Shrag et al, konkluderte de med at 38 % av kvinnene hadde en eller flere risikofaktorer(13). Til sammenlikning var det i denne svenske studien hele 59 % som hadde en eller flere av disse risikofaktorene. Ut fra disse tallene kan man tenke seg at den relative effekten av en risikobasert tilnærming vil være større i Sverige enn i USA (14). Hvis man velger å anse Sveriges populasjon som best overførbart til norske forhold, kan man komme frem til samme konklusjon som de svenske forfatterne også i Norge.

I en canadisk studie av Konrad G. et al ble det poengtert at 70 % av kvinnene i deres materiale, ikke hadde kliniske risikofaktorer. Med en så stor andel gravide uten kliniske risikofaktorer vil det være en stor risiko for at man overser kvinner med behov for behandling(16). Ut fra disse tallene kunne en tenke seg at forfatterne ville foretrekke en screeningbasert strategi. Dette er imidlertid ikke tilfellet.

Forfatterne konkluderer med at i områder hvor en har en lav overføringsrate for GBS-sykdom og i tillegg har en lav dødelighet ved GBS-sykdom, vil nytten ved en eventuell screening ikke overgå ulempene ved å antibiotikabehandle alle GBS-bærerne (16).

I en amerikansk studie av Puopolo KM. et al kom de frem til at det er en stor andel av kvinnene som får GBS-syke barn, som tester negativt på prøvetakingen. Resultatet av dette er at flere utsatte kvinner ikke vil fanges opp med en screeningbasert strategi. Forfatterne vektlegger hvor viktig det er å være oppmerksomme på eventuelle risikofaktorer hos gravide og tilby adekvat behandling, selv ved et negativt testresultat (17).

Kunnskapssenteret prøvde i 2006(10) å komme frem til hvilke strategier som fra et helseøkonomisk perspektiv vill redusere GBS- morbiditet og mortalitet mest effektivt. De har sett nærmere på 14 artikler, men resultatene av disse var ikke sammenlignbare. Det var kun en nederlandsk studie som var av nyere dato. Her konkluderte man med at det ville være mest kostnadseffektivt med en strategi som inneholdt både screening og risikovurdering(10).

Det har til nå ikke blitt utført en fullstendig helseøkonomisk analyse som viser hva de ulike

strategiene medfører av kostnader. Man har ut fra dette ikke tilstrekkelig grunnlag for å gi en evidensbasert konklusjon på hva som ville vært mest kostnadseffektivt i Norge(10).

I en studie fra England av Colbourn T. et al, konkluderer de med at det ikke er kostnadseffektivt å teste de med høy grad av risiko for å smitte sitt barn med gruppe B streptokokker. Disse bør uansett behandles med antibiotika uavhengig av testresultat, for å forhindre at barnet får neonatal infeksjon uavhengig av agens. Oppsummert kom forfatterne av denne studien frem til at den mest kostnadseffektive løsningen ville være en kombinasjon av screening av kvinner uten kliniske risikofaktorer, og tilbud om antibiotikabehandling av gravide med risikofaktorer uten å screene dem på forhånd. I tillegg til dette bør alle premature barn og risikoutsatte barn født til termin behandles uten forutgående testing(18).

Man har i dette ikke tatt hensyn til at det i fremtiden er muligheter for utvikling av en vaksine. Den mest kostnadseffektive strategien kan da bli at man behandler alle premature barn, og alle terminfødte barn med høy risiko. Med denne strategien vil man heller ikke screene kvinner uten kliniske risikofaktorer(18).

I Veilederen i Fødselshjelp tar Hordnes et al opp noen ulemper ved en screeningbasert strategi. Ved denne metoden anbefaler man å screene alle gravide kvinner i uke 35-37. Dette kan føre til at man på den ene siden ikke fanger opp premature barn med GBS-infeksjon. Det er veldig uheldig da de premature barna nettopp er den mest utsatte gruppen for å utvikle slik sykdom. Infeksjon med GBS kan være intermitterende, slik at man dermed ikke har noen garanti for at de som tidligere har fått påvist bærerskap, nødvendigvis er affisert ved fødsel(5).

Et annet viktig poeng er at ved den risikobaserte strategien er det de som allerede er i risikozonen som behandles med antibiotika, og de er da allerede inneliggende på sykehus. Skulle en fulgt en screeningbasert metode, ville alle med GBS-positiv kultur påvist noen uker før fødsel, måtte legges inn på sykehus. Dette kun på grunnlag av GBS-bærertilstanden og en derav følgende risiko for alvorlig allergisk reaksjon mot den antibiotikaen de ville mottatt. Denne hospitaliseringen ville hindre kvinner som i utgangspunktet ville føde på en vanlig fødestue eller for den del hjemme(5).

Ved å opprette en nasjonal screening-strategi, vil det medføre store endringer i organiseringen av svangerskapsomsorgen, og det vil også kreve økte omkostninger for å oppnå god kvalitet på dette tilbudet(19).

I følge Centers of Disease Control and Prevention(CDC), "Perinatal Group B Streptococcal Disease After Universal Screening Recommendations United States 2003-2005", vil en vaksine kunne være effektiv i å forhindre perinatal GBS-sykdom, og mulig også forebygge dødfødsler og premature fødsler i forbindelse med GBS. Dessuten kan en vaksine også redusere de raseforskjeller som forekommer ved denne sykdommen(22).

Avslutning

Insidensen av GBS-sykdom i UK er uten screeningstrategi 0,5 per 1000. Dette tilsvarer USAs insidens etter at de har innført screening og intrapartum antibiotikaprofylakse(19). Tall som dette kan indikere at en screening-strategi ikke nødvendigvis vil være riktig tilnærming i et land som Norge, hvor vi i utgangspunktet har samme lave insidens som i UK.

Man må ta høyde for at insidensen i virkeligheten er høyere enn det man har rapportert i ulike studier. Den totale sykdomsbyrden har blitt estimert til å være høyere enn det som verifiseres med blodkultur(14). Faktorer som kan medvirke til at det egentlig er et høyere sykdomstall, er blant annet de tilfellene som ikke fanges opp ved screening(19). I tillegg har ikke alle studiene tatt hensyn til at GBS kan vise seg på flere måter. Det er godt mulig at en del tilfeller av GBS-pneumoni ikke har blitt fanget opp i statistikken(14). I Norge kreves positiv blodkultur hos den nyfødte for å bli registrert som invasiv sykdom.

Dagens dyrkningsbaserte prøvemethode tar 1-2 døgn å få svar på. Ved bruk av PCR hurtigdiagnostikk vil prøvesvaret foreligge i den akutte situasjonen. Da kan man teste personer med risikofaktorer, og på grunnlag av PCR-svar behandle de som faktisk er affisert. Dette vil gi et klart lavere antibiotikaforbruk, og dessuten mer effektivt og målrettet behandling. På denne måten vil man også fange opp risikobarn blant de premature(5). Et slikt alternativ, med en kombinasjon av screening og risikovurdering, synes å være mest effektivt og kostnadsnyttig(15, 23).

Til tross for ulempene ved en screeningstrategi, er det klart at screening og intrapartum antibiotikaprofylakse vil kunne redusere forekomsten av sekveler og dødsfall forbundet med GBS-sykdom(20). Ved en screeningbasert metode har forkjemperne for nettopp screening estimert i sine artikler at man vil forhindre flere neonatale infeksjoner enn ved den risikobaserte(2). Spørsmålet er om denne nytten er nok til å overgå kostnader og de nevnte risikoene assosiert med en slik screening?

Hvis man ser på norske forhold er 20-30 % av fødende GBS-positive. Folkehelsa anslår at ca 30 barn blir GBS-syke i løpet av et år. Det vil si at man behandler 17 000 kvinner unødvendig for å hindre 27 sykdomstilfeller. Man kan på bakgrunn av dette estimere at rundt 0,1-0,2 %

av de som behandles med antibiotika vil ha nytte av det. Med dette konkluderte de med at det ikke er grunnlag for at Norge tar i bruk screening(10).

Det har dessverre til nå ikke blitt gjort noen randomiserte kontrollerte studier eller systematiske oversikter som direkte sammenligner strategiene screening versus ikke-screening. Heller ikke sammenligning av de ulike alternative screeningsmetodene(10, 19). Disse konklusjonene bygger alle på retrospektive studier som ikke har høyt evidensnivå(2). For at man skal komme frem til klare retningslinjer for hvordan man skal håndtere GBS-sykdom i svangerskapet, er en dermed nødt til å satse på store randomiserte kontrollerte studier hvor en nettopp sammenligner screening versus ikke-screening(19). Det er imidlertid ikke sikkert at en felles global strategi er den riktige løsningen på problemet, da variasjoner i forekomst og sykdomsutfall har betydning for hvilken strategi som er mest effektiv for den enkelte nasjon.

Referanseliste

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok, Gruppe B streptokokker.
2. Jacobsson B, Håkansson S. Grupp B Streptokokker. INFPREG, 2008.
<http://www.infpreg.se>
3. Degré M, Hovig B, Bukholm G, Rollag H. Medisinsk mikrobiologi. Gyldendal Norsk Forlag AS, 2.utgave, 3. opplag. ISBN 82-00-45056-2.
4. Streptokokk Gruppe B, systemisk sykdom. Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt, 2006.
[http://www.fhi.no\(12.12.2006\)](http://www.fhi.no(12.12.2006))
5. Hordnes K, Stray-Pedersen B, Øian P, Kirschner R. "Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende kvinner". Norsk gynekologisk forening, Veileder i Fødselshjelp 2008 kapittel 11,
<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=147274&subid=0>
6. Group B Strep Support's Medical Advisory Board. Prevention Guidelines- United Kingdom, Group B Strep Awareness. <http://members.tripod.com/groupbstrep-ivil/id9.html>
7. Society of Obstetricians and Gynecologists September 2004, The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease, Clinical Practice Guidelines for Group B Strep Prevention, J Obstet Gynaecol Can 2004; 26(9): 826-32.
8. Center for Disease Control and Prevention, Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Group B Strep Prevention Guidelines, MMWR August 16, 2002; 51(RR11);1-22.
9. Sosial- og helsedirektoratet, Gruppe B streptokokker hos gravide og fødende. Høringsutkast, 2007.
10. Klemp Gjertsen M, Johansen M, Movik E, Norderhaug IN. Forebygging av alvorlig infeksjon med gruppe B steptokoker i nyfødtp perioden. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Notat 2006. ISBN 82-8124-114-8.

11. Stade B, Shah V, Ohlsson A. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3.
12. Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S, Rouse D, Vermund S. Use of vaginally administered clorhexidine during labour to improve pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 107(5): 1139-4.
13. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold K, Craig AS. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *New Eng J Med* 2002; 347: 233-9.
14. Hakansson S, Kallen K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *BJOG* 2006; 113: 1452-8.
15. Shah V, Ohlsson A, with the Canadian Task Force on Preventative Health Care. Prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) Infection in the newborn: Systematic review and recommendations. CTFPHC Technical Report #01-6. May, 2001. London, ON : Canadian Task Force.
16. Konrad G, Katz A. Epidemiology of early-onset neonatal group B streptococcal infection. Implications for screening. *CFP*, 2007; 53(6): 1054-1055.
17. Puopulo, K.M., Madoff, L.C, Eichenwald, E.C. Early-onset Group B streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening. *Pediatrics* 2005; 115: 1240-1246.
18. Colbourn TE, Asseburg C, Bojke L, Philips Z, Welton NJ, Claxton K, Ades AE, Gilbert RE. Preventive strategies for group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost effectiveness and value of information analyses. *BMJ* 2007; 335:655.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease. Green top guidelines 36, November 2003.
<http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=520> (220507)

20. Campbell KP, Chattopadhyay. Group B Streptococcal Disease evidence-statement: screening and preventive medication. National Business Group on Health; 2006.
21. Morantz CA. CDC Updates Guidelines for Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. AAFP 2003.
22. CDC. Perinatal Group B Streptococcal Disease After Universal Screening Recommendations, United States 2003-2005. MMWR, 2007; 56(28); 701-705.
23. Akker-van Marle ME, Rijnders ME, Dommelen P, Fekkes M, Wouwe JP, Arnelink-Verburg MP, Verkerk PH. Cost-effectiveness of different treatment strategies with intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent early-onset group B streptococcal disease. BJOG 2005 Jun; 112(6): 820-6.